Über basische Cumarine.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doctorwürde

einer

Hohen naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Max Schaal

aus Esslingen.

ACAD. LIBRAT. BIBL.

STRASSBURG i. E.
Buchdruckerei C. & J. Gœller, Magdalenengasse 20.
1898.

Von der naturwissenschaftlichen Fakultät angenommen am 8. Juli 1898.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Universität Tübingen auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Professor Dr. Freiherrn von Pechmann ausgeführt.

Ich statte an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer herzlichen Dank ab für das rege Interesse und Wohlwollen, das er mir stets während meines Studiums entgegengebracht hat.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552309_0180

Inhalt.

Einleitung 7
Theoretischer Teil 10
Die Amidocumarine selbst 10
1. Dimethylamido-β-methylcumarin 11
2. Dimethylamido-α-äthyl-β-methylcumarin 12
3. Diäthylamido-β-methylcumarin 12
Cumarin- und o-Cumarsäure 13
Veresterungsversuche 14
Oxydationsversuche 15
Verhalten in der Alkalischmelze 15
Weitere Ringspaltungsversuche 18
Bromderivate 19
Cumarilsäure und Cumaron 20
Nitroverbindungen 21
Experimenteller Teil 23
1. Dimethylamido-β-methylcumarin 23
2. Dimethylamido-α-äthyl-β-methylcumarin 25
3. Diäthylamido-β-methylcumarintribromid 26
4. Cumarin- und o-Cumarsäure nebst Derivaten . . 26
5. Alkalischmelze 28
a. Dimethylamido-oxyacetophenon 28
b. Dis-Dimethylamidohydrocumaron 29
6. Weitere Versuche, das Amidocumarin abzubauen 31
a. durch direkte Oxydation 31
b. durch Reduktion 32
c. durch Erhitzen mit Salzsäure 32
d. durch Destillation mit Kalk 32
7. Bromderivate 33
a. Dimethylamido-β-methylcumarindibromid . . 33
b. Dimethylamido-α-brom-β-methylcumarin . . 34
c. zwei Dimethylamido-brom-α-brom-β-methylcumarine 34
8. Dimethylamido-β-methylcumarilsäure 35
9. Dimethylamido-β-methylcumaron 36
10. Nitrocumarine 37
a. Dimethylamido-mononitro-β-methylcumarin . 37
b. Dimethylamido-dinitro-β-methylcumarin . . 38

Ueber basische Cumarine.

Einleitung.

Unter den pflanzlichen Stoffen erregte schon seit langer Zeit das *Cumarin*, das riechende Prinzip der Tonkabohne, des Waldmeisters und verschiedener anderer Pflanzen, das rege Interesse des Chemikers. Im Jahr 1868 gelang es Perkin [1]), das Cumarin synthetisch aus Salicylaldehyd und Essigsäure darzustellen, und im Jahr 1869 charakterisierte es Fittig [2]) als Lakton der o-Oxyzimtsäure. Später erkannte man, dass eine ganze Reihe anderer in der Pflanzenwelt teils als solche, wie z. B. das Umbelliferon, teils in Form von Glykosiden, wie das Daphnetin, Aesculetin und Fraxetin, vorkommender Stoffe als Oxycumarine zu betrachten sind.

Weiteres Licht über diese Cumarinderivate brachte im Jahr 1884 die Entdeckung H. v. Pechmann's [3]), dass Phenole ganz allgemein sich mit Aepfelsäure, respektive dem unter dem Einfluss wasserentziehender Mittel aus ihr entstehenden Halbaldehyd der Malonsäure, zu Cumarinen verbinden lassen nach der Gleichung:

[1]) A. 147, 229; A. 150,81; B. 8,1599.

[2]) A. 153, 358.

[3]) B. 17, 929.

$$C_6H_5 \cdot OH + \begin{matrix} CH(OH) - COOH \\ | \\ CH_2 - COOH \end{matrix} = 3\,H_2O + CO$$

$$+ C_6H_4 \begin{matrix} -O - CO \\ | \\ -CH = CH. \end{matrix}$$

Diese Bildungsweise hat auch ein physiologisches Interesse, da ja die Aepfelsäure eine der verbreitetsten Pflanzensäuren ist. Nun war es aber auch schon im Jahr vorher Pechmann und Duisberg [1]) gelungen, in der Seitenkette substituierte Cumarine zu erhalten durch Verbindung von Phenolen mit Acetessigestern nach der Gleichung:

$$C_6H_5 \cdot OH + \begin{matrix} CO - CH_2 \cdot COO \cdot C_2H_5 \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$$

$$= C_6H_4 \begin{matrix} -O - CO \\ | \\ -C = CH \\ | \\ CH_3 \end{matrix} + H_2O + C_2H_6O.$$

Die Vergleichung der nach den beiden letztgenannten Synthesen erhaltenen Cumarine zeigte, dass die entsprechenden Körper — wie schon die Betrachtuug obiger Formeln ohne Weiteres erraten lässt — ganz analoge chemische Eigenschaften haben.

Es war durch diese beiden Synthesen ein Weg erschlossen, zu den verschiedensten natürlichen und künstlichen Cumarinen zu gelangen, und es lag nahe, diese Reaktion auch einmal zur Synthese von *Amidocumarinen* zu verwenden. Ein Amidocumarin war bereits hergestellt worden im Jahr 1855 von Frapolli und Chiozza [2]) durch Nitrieren nnd Reduzieren des Cumarins, sowie

[1]) B. 16, 2119.

[2]) A. 95, 253.

später von Gattermann [1]) durch Electrolyse der m-Nitrozimtsäure. Im vorigen Jahr wurde von Biginelli [2]) ein weiteres Monoamido-, sowie ein Diamido-methoxycumarin hergestellt durch Nitrieren und Reduzieren des Methoxycumarins Tiemann's. Jedoch wurde bisher keine dieser Amidoverbindungen einer eingehenderen Untersuchung unterzogen.

Da die Synthese mit Acetessigester bequemer ist und im allgemeinen bessere Ausbeuten liefert, als die mit Aepfelsäure, die entsprechenden Cumarine aber, soweit bisher bekannt, sich ganz analog verhalten, so wurde die erstere Synthese gewählt. Als Phenole wurden das leicht zugängliche Dimethyl- und Diäthyl-m-amidophenol angewandt, um so mehr, als es sich zeigte, dass bei den tertiären und speziell der tertiären *Meta*amidophenolen — analog den *Meta*oxyphenolen — die Reaktion besonders glatt vor sich geht. (cfr. Vorläufige Mitteilung. B. 30, 277).

---

[1]) B. 27, 1937.

[2]) Centralblatt 1897. II, 1147. Gaz. chim. ital. II. 347—57.

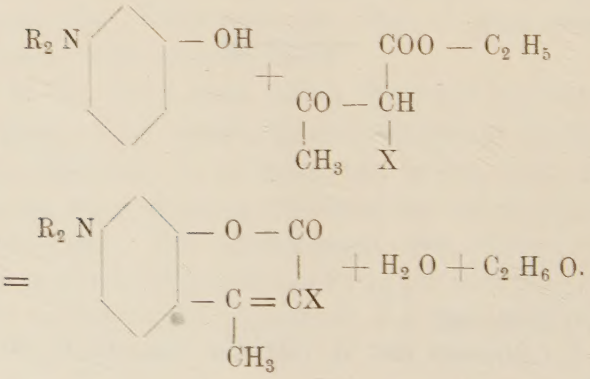
Theoretischer Teil.

Die Amidocumarine selbst.

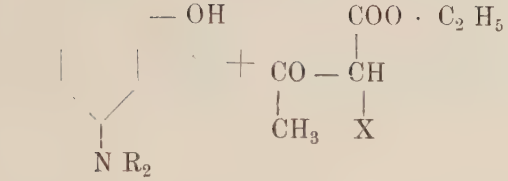
m-Amidophenole verbinden sich mit *Acetessigester* und *monosubstituierten Acetessigestern* unter dem Einfluss geeigneter Kondensationsmittel zu *basischen Cumarinderivaten*.

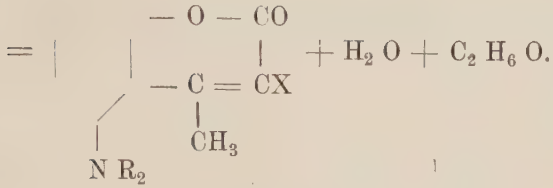
Dieser Vorgang kann sich, je nach der Stelle, an welcher der Acetessigester in den Benzolring eingreift, in zweierlei Weise abspielen:

1.



2.





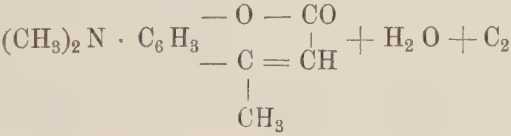
(wobei R = H, CH_3, C_2H_5 etc.
und X = H, CH_3, C_2H_5, Br etc.)

Leider hat die Untersuchung nicht zu der endgiltigen Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten geführt; indessen wird wohl nach Analogie mit dem Mechanismus bei der Entstehung des β-Methylumbelliferons aus Resorcin und Acetessigester der ersten Gleichung der Vorzug zu geben sein.

Allgemeine Eigenschaften dieser Amidocumarine sind: blaue Fluoreszenz in organischen Lösungsmitteln; Löslichkeit in Mineralsäuren unter Salzbildung; Unlöslichkeit in Essigsäure, in kohlensauren und in kalten kaustischen Alkalien.

Hergestellt wurden von solchen Cumarinen 1. ein *Dimethylamido-β-methylcumarin* aus Dimethyl-m-amidophenol und Acetessigester gebildet nach der Gleichung:

$(CH_3)_2N \cdot C_6H_4OH + CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_2H_5$



Es ist dies ein schön krystallinischer Körper, der auch in ganz guter Ausbeute zu erhalten ist, aber eine derartige Festigkeit im Laktonring zeigt, dass es äusserst schwer ist, von ihm zu Abbauprodukten zu gelangen.

Die Möglichkeit, dass vielleicht im Seitenring disubstituierte Cumarine sich leichter aufspalten lassen, führte

2. zur Kondensation des Dimethyl-m-amidophenols mit Aethylacetessigester, wodurch ein *Dimethylamido-α-äthyl-β-methylcumarin* erhalten wurde nach der Gleichung:

$$(CH_3)_2N \cdot C_6H_4 \cdot OH + CH_3 \cdot CO \cdot CH(C_2H_5) \cdot COO \cdot C_2H_5$$

$$= (CH_3)_2N \cdot C_6H_3 \begin{matrix} -O- \\ -C= \\ \quad | \\ \quad CH_3 \end{matrix} \begin{matrix} -CO \\ \quad | \\ \quad C \\ \quad | \\ \quad C_2H_5 \end{matrix} + H_2O + C_2H_6O.$$

Es zeigte sich aber, dass hier der Laktonring durch Kalilauge noch schwerer aufgespalten wird, und ausserdem war die Ausbeute auch viel geringer.

3. wurde hergestellt ein *Diäthylamido-β-methylcumarin* aus Diäthyl-m-amidophenol und Acetessigester nach der Gleichung:

$$(C_2H_5)_2N \cdot C_6H_4 \cdot OH + CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_2H_5$$

$$= (C_2H_5)_2N \cdot C_6H_3 \begin{matrix} -O- \\ -C= \\ \quad | \\ \quad CH_3 \end{matrix} \begin{matrix} -CO \\ \quad | \\ \quad CH \end{matrix} + H_2O + C_2H_6O.$$

Es ist dies ein auch nach Wochen nicht erstarrendes Oel, das in saurer Lösung mit Brom behandelt ein krystallinisches *Tribromid* bildet.

Da aber auch hier die Vorversuche keinen Vorzug vor dem *Dimethylamido-β-methylcumarin* erkennen liessen, so wurden sämtliche zu besprechenden Reaktionen mit dem am leichtesten und reinsten zu erhaltenden letzteren Körper ausgeführt.

Es sollte nun analog den Untersuchungen über das β-Methylumbelliferon [1]) dieses neue Cumarin einmal als solches, d. h. als *Lakton einer o-Oxyzimtsäure* charakterisiert werden, und dann sollte durch Abbau die *relative Stellung* der *Amidogruppe* zur Seitenkette ermittelt werden.

Cumarin- und o-Cumarsäure.

Kocht man das Cumarin oder die Oxycumarine oder deren Methyläther mit Kalilauge, so gehen sie in Lösung als cumarinsaure Salze, aus denen durch Säuren die unveränderten Cumarine gefällt werden. Kocht man längere Zeit mit Alkalien, so lagern sich die cumarinsauren Salze um in Salze der o-Cumarsäuren, welch letztere abgeschieden werden können und so beständig sind, dass aus ihnen durch blosses Erhitzen die Laktone gar nicht mehr erhalten werden.

Kocht man das Amidocumarin mit starker Kalilauge, so geht es auch in Lösung unter Bildung eines *cumarinsauren Salzes.* Dieses ist jedoch so wenig beständig, dass aus der Lösung schon nach starkem Verdünnen oder nach Abstumpfen des freien Alkalis bei mässigem Erwärmen sogleich, aber auch schon in der Kälte bei längerem Stehen alles Cumarin sich wieder abscheidet.

Kocht man noch so lang mit starkem wässrigem oder alkoholischem Alkali und fällt sehr vorsichtig unter Kühlung aus, so wird nur ein sehr kleiner Teil des Niederschlags von kalten verdünnten Alkalien wieder aufgenommen, wahrscheinlich als *o-cumarsaures Salz,* das sich aber sehr rasch wieder in das cumarinsaure Salz umlagert, welches dann zerfällt in Kali und

[1]) B. 16, 2119, und B. 17, 2129.

Cumarin. Dass etwas *o-Cumarsäure* wirklich gebildet war, dafür spricht auch das Verhalten des Niederschlags: Frisch gefällt und in Alkohol gelöst giebt er mit Eisenchlorid eine Farbenreaktion, nach einigem Liegen jedoch nicht mehr. Die o-Cumarsäure geht demnach — wenn sie überhaupt thatsächlich gebildet war — hier im Gegensatz zu den anderen bisher bekannten o-Cumarsäuren spontan wieder über in ihr Lakton, das Cumarin, und konnte so auch nicht isoliert werden.

Veresterungsversuche.

Sämmtliche bisher bekannten Cumarine lassen sich leicht durch Behandeln mit Jodmethyl und Kali verwandeln in die *Ester* der *Cumarinsäuren* oder vielmehr der entsprechenden *o-Cumarsäuren* z. B. nach der Gleichung:

$$C_6H_4\begin{matrix}-O-CO\\-CH=CH\end{matrix} + 2\,CH_3\,OH$$

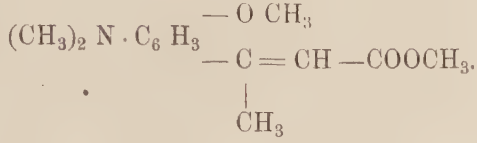
$$= C_6H_4\begin{matrix}-OCH_3 \quad COOCH_3\\-CH=CH\end{matrix} + H_2O.$$

Verseift man diese Ester, so erhält man die *Methoxyzimtsäuren*, die sich leicht durch Oxydation in *alkylierte Salicylsäuren* überführen lassen, z. B.:

$$C_6H_4\begin{matrix}-OCH_3\\-CH=CH-COOH\end{matrix} \longrightarrow C_6H_4\begin{matrix}-OCH_3\\-COOH.\end{matrix}$$

In ihnen kann dann die relative Stellung der sonstigen am Benzolkern befindlichen Gruppen ermittelt werden.

Es war zu erwarten, dass von dem Amidocumarin auf obigem Weg ein Ester erhalten werden könne von der Formel:



Der Versuch ergab jedoch, dass dies nicht der Fall ist, was seinen Grund haben mag in der Unbeständigkeit der offenen o-Cumarsäure einerseits und der leichten Dissoziierbarkeit des cumarinsauren Salzes andererseits.

Auch die Behandlung des Cumarins mit Methylalkohol und Salzsäuregas führte nicht zum Ziel.

Oxydationsversuche.

Da dadurch der eben angedeutete zu Abbauprodukten des Amidocumarins führende Weg und damit auch die Ermittelung der relativen Stellung der Amidogruppe abgeschnitten war, wurde versucht, durch direkte Oxydation aus dem Amidocumarin zu einfacheren Verbindungen zu gelangen, aber auch ohne jeden Erfolg.

Verhalten in der Alkalischmelze.

Aus β-Methylumbelliferon wird beim Verschmelzen mit Kali wieder Resorcin erhalten. Bei vorsichtigem Schmelzen spaltet es sich jedoch in Resacetophenon und Essigsäure.

Der Plan der Untersuchung war nun der, das Amidocumarin in der Kalischmelze in ein substituiertes *Acetophenon* zu verwandeln nach der Gleichung:

$$(CH_3)_2N \cdot C_6H_3 \begin{array}{l} -O-CO \\ \quad\quad\;\; | \\ -\;C=CH \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; CH_3 \end{array} + 2\,H_2O$$

$$= (CH_3)_2\,N \cdot C_6\,H_3 \begin{array}{l} -OH \\ -CO\;\;CH_3 \end{array} + CH_3 \cdot COOH.$$

Das Acetophenon sollte dann durch Acetylieren in

$$(CH_3)_2\,N \cdot C_6\,H_3 \begin{array}{l} -O\;CO\;CH_3 \\ -CO\;CH_3 \end{array}$$

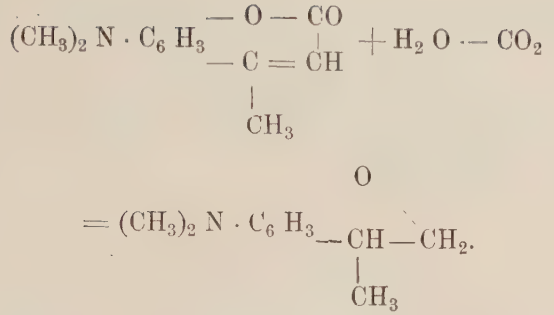
und dieses durch Oxydation in

$$(CH_3)_2\,N \cdot C_6\,H_3 \begin{array}{l} -O\;CO\;CH_3 \\ -COOH \end{array}$$

übergeführt werden. Schliesslich sollte in dieser Säure die relative Stellung der Seitengruppen ermittelt werden.

Der Versuch ergab, dass das Amidocumarin thatsächlich das erwartete Verhalten zeigt. Das entstehende *Acetophenon* konnte acetyliert und dann oxydiert werden. Doch ergaben sich bei der Gewinnung des Acetophenons im Grossen derartige Schwierigkeiten, dass es wegen Substanzmangels unmöglich war, die Untersuchung durchzuführen.

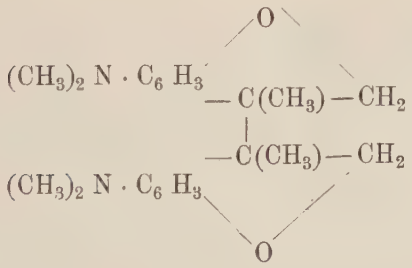
Das Hauptprodukt beim Verschmelzen des Amidocumarins ist ein ganz anderes. Man erhält einen Körper, dessen Analogon beim Verschmelzen des β-Methylumbelliferons gar nicht gefunden wurde. Die Analyse deutet auf ein *Hydrocumaron*, dessen Bildung auch leicht zu erklären wäre nach der Gleichung:



Allein der hohe Schmelzpunkt von 142°, während das entsprechende Cumaron schon bei 58° schmilzt, sowie die Molekulargewichtsbestimmung deuten auf ein doppeltes Molekül, nämlich auf eine Verbindung, die aus dem obigen Hydrocumaron entstehen könnte nach der Gleichung:

$$2\ C_{11}\ H_{15}\ NO = H_2 + C_{22}\ H_{28}\ N_2\ O_2.$$

Sie könnte die Formel



besitzen; indessen spricht die Analyse gegen diese Auffassung.

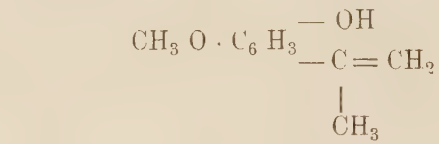
Der Körper ist durch seine grosse Beständigkeit ausgezeichnet, woran vorläufig seine Aufklärung gescheitert ist. Er kann in wasserlösliche Form gebracht werden, wenn man ihn weiter schmilzt oder längere Zeit kocht mit alkoholischem Kali. Er zeigt dann nach dem Ausfällen eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Amidocumarin und der hypothetischen o-Cumarsäure, indem

er gleich nach dem Ausfällen noch teilweise alkalilöslich ist, aber bei wiederholtem Fällen rasch wieder in die ursprüngliche Form übergeht.

Die Oxydation der Verbindung führte zu keinem brauchbaren Resultat.

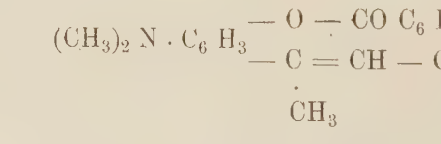
Weitere Ringspaltungsversuche.

Weitere Versuche, den festen Laktonring zu sprengen und dadurch zu oxydabeln Körpern zu gelangen, führten auch zur Destillation des Amidocumarins mit Kalk, wobei ein dem B. 17, 2129 besprochenen Allylresorcinmonomethyläther



entsprechender Körper erwartet wurde. Ein Teil des Destillats ist ein sowohl in Säure, als in Alkali lösliches Oel; es konnte aber durch successives Acetylieren und Oxydieren kein krystallisierender Körper daraus erhalten werden.

Versuche, das Amidocumarin nach Schotten-Baumann gleichzeitig aufzuspalten und zu acetylieren, schlugen ganz fehl. Wenig besser gieng das Benzoylieren. Man erhält einen Körper, der in Soda löslich ist und wohl die Formel hat:



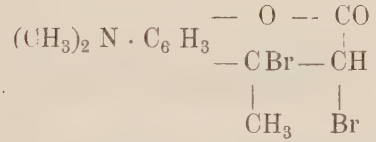
aber nur in ganz minimaler Menge, so dass er nicht weiter bearbeitet werden konnte.

Ebensowenig gelang die Abspaltung der Methylgruppen in der Amidogruppe oder dieser selbst, beides um zum β-Methylumbelliferon zu gelangen.

Auch die Reduktion des Amidocumarins zu einem Hydrocumarin, dessen Ring vielleicht weniger fest gewesen wäre, konnte nicht erreicht werden.

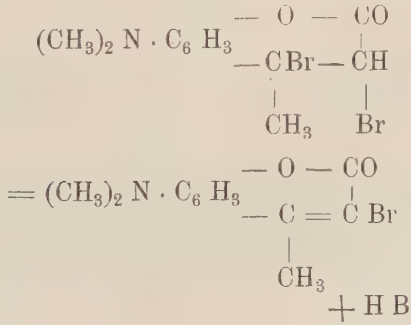
Bromderivate.

Da das Amidocumarin direkt nicht reduziert werden konnte, so wurde versucht, zuerst ein Molekül Brom zu addieren und dann zu reduzieren. Unter Ausschluss von Wasser, z. B. in Chloroformlösung, kann das *Dibromid* von der Formel:

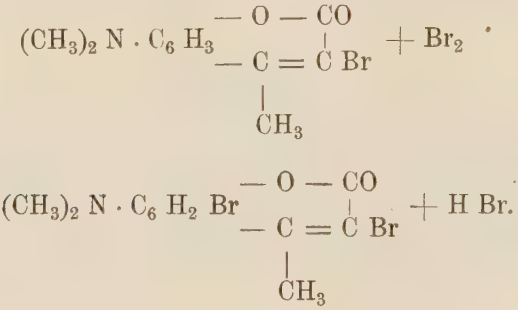


leicht hergestellt werden. Bringt man aber dieses Dibromid irgend wie in Berührung mit Wasser, so spaltet es sofort unter Wiederherstellung der ursprünglichen Doppelbindung ein Molekül Bromwasserstoff ab, so dass es nicht der Reduktion unterworfen werden konnte.

Diese Reaktion, die demnach zu einem *α-monobromierten Cumarin* führt, verläuft nach der Gleichung:

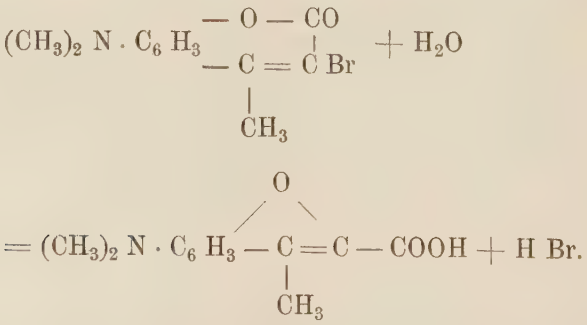


Dieses Monobromid addiert bei Einwirkung von einem Molekül Brom merkwürdigerweise kein Brom mehr. Führt man die Reaktion in Chloroformlösung aus, so tritt ein Brom in den Kern, und man erhält zwei verschiedene *Dibromderivate* nach der Gleichung:

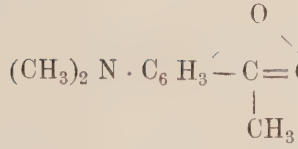


Cumarilsäure und Cumaron.

Das oben erwähnte Monobromid wird von Alkalien leicht in ein Derivat der *Cumarilsäure* umgewandelt unter Abspaltung von Bromwasserstoff nach der Gleichung:



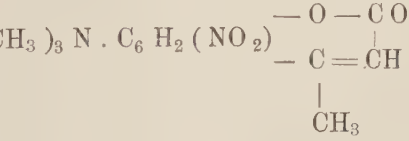
Schmilzt man diese Cumarilsäure, so entsteht unter Kohlensäureentwicklung das entsprechende *Cumaron* von der Formel:



Es wurde versucht, aus dieser Cumarilsäure oder aus dem Cumaron durch Reduktion zu der oben erwähnten, in der Kalischmelze entstehenden nicht aufgeklärten Verbindung zu gelangen, die ja möglicherweise ein Hydrocumaron sein konnte. Es zeigte sich dabei, dass auch hier der Seitenring viel fester ist, als bei der normalen Cumarilsäure und dem normalen Cumaron. Die Körper konnten in keiner Weise reduziert werden.

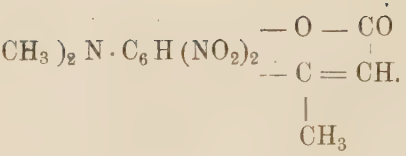
Nitroverbindungen.

Charakteristisch für das Amidocumarin ist die Eigenschaft, dass es äusserst leicht nitriert werden kann. Schon aus der Lösung desselben in mässig verdünnter Salpetersäure, oder in verdünnter Schwefelsäure auf Zusatz von wenig Salpetersäure, scheidet sich nach einigem Stehen in der Kälte ein *Mononitrocumarin* ab von der Formel:



das übrigens besser in Eisessiglösung hergestellt wird.

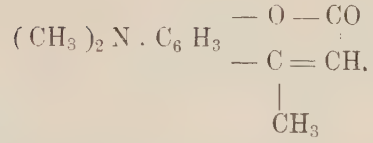
Mit einem Ueberschuss von rauchender Salpetersäure in Eisessig erhält man schon in der Kälte ein *Dinitrocumarin* von der Formel:



Leider ist es nicht gelungen, das bei den meisten der besprochenen Versuche verfolgte Ziel zu erreichen, nämlich aufzuklären, ob bei der Kondensation von m-Amidophenolen mit Acetessigestern zu Cumarinen die Seitenkette in o- oder in p-Stellung zur Amidogruppe tritt. Möge es gelingen, das inzwischen von anderer Seite in Bearbeitung genommene primäre Amido-β-methylcumarin in das β-Methylumbelliferon oder ein Derivat desselben überzuführen und dadurch diese Frage vollends zu lösen.

Experimenteller Teil.

I. Dimethylamido-β-methylcumarin.



Zur Darstellung werden 100 g Dimethylamidophenol,
110 g Acetessigester,
200 g absoluter Alkohol,
50 g frisch geschmolzenes Chlorzink

7 Stunden am Rückflusskühler gekocht und dann in viel mit Salzsäure schwach angesäuertes Wasser gegossen. Der Niederschlag wird nach einem Tag abfiltriert und zur Weiterverarbeitung einmal, zur Analyse zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 90 g trockener Substanz = 71 % der auf das Phenol berechneten Theorie.

Diese Verbindung krystallisiert aus wasserhaltigen Lösungsmitteln in Form gelber, grünlich fluoreszierender Nadeln, die drei Moleküle Krystallwasser enthalten. An trockener Luft geben diese rasch ihr Wasser ab, wobei sie weiss werden, und die Fluoreszenz in Rot umschlägt. An feuchter Luft zieht die Substanz allmählig wieder Wasser an.

Schmelzpunkt: 143°.

Analyse der trockenen Substanz:

	% C	% H	% N.
Gefunden:	71,0	6,4	7,0.
Berechnet für $C_{12} H_{13} NO_2$:	70,9	6,4	6,9.

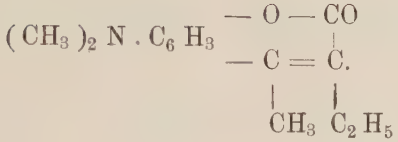
Gewichtsverlust der wasserhaltigen Substanz beim Verwittern:

I.	II.
21,1 %	20,4 %.

Berechnet für 3 Moleküle Krystallwasser: 21,0 %.

Dieses Amidocumarin ist löslich in Eisessig, Alkohol, Chloroform und Benzol, schwer löslich in Aether, Schwefelkohlenstoff und Ligroïn. Diese Lösungen mit Ausnahme deren in Schwefelkohlenstoff und Ligroïn, fluoreszieren auch noch in starker Verdünnung blau, bei grösserer Konzentration mehr rötlich und schwächer. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Essigsäure; löslich in starken Mineralsäuren unter Salzbildung — in sehr konzentrierter Lösung mit kupferroter Fluoreszenz — wird daraus aber durch Zusatz von genügend viel Wasser bei längerem Stehen quantitativ gefällt, was zur Reinigung benutzt werden kann. Sie ist unlöslich in Soda und kalten kaustischen Alkalien, dagegen löslich beim Kochen mit starker Kali- oder Natronlauge. Sie giebt mit Eisenchlorid keine Reaktion, reduziert alkalische Silberlösung, bildet leicht Bromide und Nitrokörper. Mit Nitrit entsteht in saurer Lösung ein Niederschlag, ein gelbes Oel, das aber mit Alkalien nicht grün wird.

2. Dimethylamido-α-äthyl-β-methylcumarin.



10 gr Dimethyl-m-amidophenol werden mit 12 g Aethylacetessigester, 20 g absolutem Alkohol und 5 g Chlorzink 7 Stunden gekocht und das Gemisch dann in Wasser gegossen. Man giebt zur Trennung von unverändertem Phenol Natronlauge zu, bis das zuerst ausgefällte Zink wieder in Lösung geht. Das Cumarin bleibt dabei ungelöst zurück.

Dreimal aus Alkohol umkrystallisiert ist es eine schlecht krystallinische weisse Masse vom Schmelzpunkt 89°. Der Schmelzpunkt bleibt konstant, auch wenn man bei 140° schmilzt und wieder erstarren lässt. Aus einer Mischung von Benzol und Ligroïn dagegen umkrystallisiert schmilzt die Substanz bei 135°. Krystallisiert man aber nochmals aus Alkohol, so zeigt sie wieder den Schmelzpunkt 89°.

Stickstoffbestimmung:

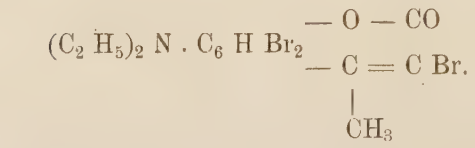
Gefunden: 6,2 % N.

Berechnet für $C_{14}H_{17}NO_2$: 6,1 % N.

Der Körper ist leicht löslich in Eisessig, Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol mit violetter Fluoreszenz, schwer löslich in Schwefelkohlenstoff und Ligroïn ohne Fluoreszenz; unlöslich in Essigsäure, löslich in Mineralsäuren, wird aber aus konzentrierten Lösungen durch mässigen Wasserzusatz teilweise gefällt. Er ist sehr schwer löslich in kaltem, leichter in heissem Wasser,

unlöslich in Soda und schwer und unvollständig löslich in starker und überschüssiger Kalilauge auch bei längerem Kochen. Er destilliert unzersetzt mit Wasserdämpfen.

3. Diäthylamido-β-methylcumarin-tribromid.



Es werden je 5 g Diäthyl-m-amidophenol und Acetessigester mit 10 g absolutem Alkohol und 3 g Chlorzink 7 Stunden gekocht. Die Masse wird in Wasser gegossen und — bis das Zink wieder in Lösung geht — mit Natronlauge versetzt. Das ausgeschiedene Oel wird in Säure gelöst und Bromwasser im Ueberschuss zugegeben, wobei sich das Tribromid abscheidet. Dieses zeigt nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol einen immer noch schwankenden Schmelzpunkt von ca. 109°.

Die Brombestimmung ergab: 52,8 % Br.
Berechnet für $C_{14} H_{14} NO_2 Br_3$: 51,3 % Br.

4. Cumarin- und o-Cumarsäure nebst Derivaten.

Wenn man die Lösung des Dimethylamido-β-methylcumarins in wenig Holzgeist mit Natriummethylat erwärmt, so scheidet sich das cumarinsaure Natron als klebrige Masse ab, die sich jedoch nicht ohne Zersetzung trocknen lässt.

Kocht man das Amidocumarin [1]) sehr lange mit 50prozentiger wässriger Kalilauge oder mit alkoholischem

[1]) Im Folgenden wird unter „*Amidocumarin*“ immer das *Dimethylamido-β-methylcumarin* verstanden.

Kali und fällt dann nach dem Verdünnen mit Wasser in der Kälte durch Essigsäure, so löst sich der Niederschlag in verdünnter Natronlauge teilweise wieder auf. Doch setzt diese Lösung beim Ansäuern, aber auch bei längerem Stehen sämtliches Cumarin in alkaliunlöslicher Form wieder ab.

Versetzt man die sehr stark alkalische Lösung des Amidocumarins unter Kühlung mit Benzoylchlorid, bis der Geruch längere Zeit nicht mehr verschwindet, so scheidet sich an den Wänden eine schmierige Masse ab, die aus Eisessig umkrystallisiert ein Harz liefert, in welchem sehr wenige Kryställchen eingebettet sind, die nach mechanischer Trennung aus verdünntem Alkohol mit Tierkohle umkrystallisiert den Schmelzpunkt 170° zeigen. Der Körper ist löslich in Soda unter Kohlensäureentwicklung und ist wohl die Benzoylverbindung der Cumarin- oder o-Cumarsäure von der Formel

$$(CH_3)_2 N \cdot C_6 H_3 \begin{matrix} -O-CO-C_6H_5 \\ -C=CH-COOH. \\ \quad | \\ \quad CH_3 \end{matrix}$$

Er konnte aber nur in höchst geringer Menge erhalten werden. Das alkalische Filtrat, in welchem man die Benzoylverbindung zu suchen geneigt wäre, enthält nur Benzœsäure und Spuren des Amidocumarins.

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in alkalischer Lösung unter Kühlung mit einer Kältemischung gelang nicht.

Die Veresterung des Amidocumarins konnte weder erreicht werden durch Einschliessen oder Kochen am Rückflusskühler mit Natriummethylat oder alkoholischem Kali und Jodmethyl, noch durch Erwärmen des aus methylalkoholischer Lösung abgeschiedenen Salzes mit

Jodmethyl, noch durch Digerieren der wässrig-alkalischen Lösung mit Jodmethyl in der Kälte am Schüttelapparat. Auch die Behandlung der methylalkoholischen Lösung des Amidocumarins mit Salzsäuregas unter verschiedenen Bedingungen führte nicht zum Ziel. Das ursprüngliche Cumarin konnte nach all diesen Versuchen als solches wieder abgeschieden werden.

5. Alkalischmelze.

a. Dimethylamido-oxyacetophenon.

$$(CH_3)_2 N \cdot C_6 H_3 \begin{matrix} -OH \\ -CO-CH_3 \end{matrix}$$

Das Amidocumarin wurde mit Kali, Natron oder molekularen Mischungen beider mit mehr oder weniger Wasser bis zu den verschiedensten Phasen geschmolzen; aber nur zweimal, trotzdem dass die Versuche unter möglichst gleichen Bedingungen oft wiederholt wurden, konnte das gesuchte Acetophenon erhalten werden. Und auch hier war die Ausbeute nur je 0,5 g aus 20 g Amidocumarin. Die Hauptmasse des Schmelzprodukts war immer der unten beschriebene Körper *b*.

Es wurden bei den beiden erwähnten, zum Acetophenon führenden Versuchen 20 g Amidocumarin mit 100 g Kali und wenig Wasser geschmolzen, bis die Schmelze gleichmässig kastanienbraun war und die ersten Spuren von Methylamin entwickelte. Dann wurde mit Wasser aufgenommen und durch längeres Durchleiten von Kohlensäure gefällt. Der abfiltrierte Niederschlag wurde mit verdünnter Natronlauge behandelt, die Lösung mit Salzsäure übersättigt, nach dem Filtrieren mit Soda

gefällt und ausgeäthert. Der Aether wurde mit Natronlauge durchgeschüttelt, diese mit Tierkohle gekocht und wieder gefällt mit Essigsäure.

Der abgeschiedene Körper bildet nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Ligroïn weisse Blättchen vom Schmelzpunkt 120°, giebt mit Eisenchlorid eine schwarzviolette Färbung, ist löslich in kaustischen Alkalien und Mineralsäuren, sowie in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Analyse:	% C	% H	% N.
Gefunden:	67,2	7,7	7,9.
Berechnet für $C_{10} H_{13} NO_2$:	67,0	7,3	7,8.

Der zur Analyse nicht verbrauchte Teil dieses Ketons wurde mit Essigsäureanhydrid bis zum Verschwinden der Eisenreaktion gekocht und nach dem Fällen mit Soda aus heissem Wasser umkrystallisiert. Diese *Acethylverbindung*, weisse Nädelchen, wurde in Eisessiglösung mit Permanganat behandelt, zuerst in der Kälte und dann auf dem Wasserbad, bis die Farbe nicht mehr verschwand. Der Niederschlag wurde mit Natronlauge ausgekocht, diese Lösung eingeengt und mit Essigsäure angesäuert, worauf sich nach längerem Stehen kleine weisse Nädelchen abschieden, die löslich sind in Soda unter Kohlensäureentwicklung, sowie in Mineralsäuren. Auf dem Platinblech erhitzt verkohlen sie bei ziemlich hoher Temperatur, ohne zu schmelzen, und verbrennen schliesslich ohne Rückstand.

b. Dis-Dimethylamidohydrocumaron?
(Formel siehe theoretischer Teil).

Wie schon erwähnt, erhielt man diesen Körper immer beim Verschmelzen des Amidocumarins in ziemlicher Menge. Am besten ist die Ausbeute, wenn man

5 Teile Kali mit soviel Wasser zusammenschmilzt, dass die Masse beim Erkalten einen dicken Krystallbrei giebt, in diesen einen Teil Amidocumarin einträgt und schmilzt, bis eine Probe nach dem Ansäuern mit Essigsäure und Aufgiessen von Aether nicht mehr fluoresziert. Dann wird noch vor dem Erkalten vorsichtig ganz wenig Wasser zugesetzt, das Oel mechanisch abgetrennt und in wenig mässig verdünnter Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Beim Erkalten krystallisiert aus dieser Lösung eine reichliche Menge des salzsauren Salzes in weissen Nädelchen, die abgesaugt und mit starker Salzsäure gewaschen werden. Aus dem Filtrat erhält man durch Einengen eine weitere Menge des Salzes. Dieses wird wieder in Wasser gelöst, mit Natronlauge gefällt, und die Base aus Alkohol umkrystallisiert, wobei man sie in guter Ausbeute vollständig rein in Form fleischroter Kryställchen vom Schmelzpunkt 142° erhält. In sauerstoffhaltiger Atmosphäre zersetzen sich diese bei 330°, sind aber in Stickstoffatmosphäre bei 450° noch nicht flüchtig.

Analyse:	% C	% H	% N.
Gefunden als Mittel von 4 Bestimmungen:	74,4	9,1	8,1.
Berechnet für $C_{11}H_{15}NO$:	74,5	8,5	7,9.
„ „ $C_{22}H_{28}N_2O_2$:	75,0	7,9	7,0.

Molekulargewichtsbestimmung:

Gefunden aus der Siedepunktserhöhung in Chloroform:	M = 393
„ „ „ Gefrierpunktserniedrigung in Benzol:	M = 313
und	M = 331.
Berechnet für $(C_{11}H_{15}NO)_2$:	M = 354.

Die Verbindung, die keine Eisenreaktion giebt, ist löslich in Eisessig, Alkohol, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in Aether und Ligroïn, unlöslich in Essigsäure, löslich dagegen in Mineralsäuren unter Salzbildung. Das salzsaure Salz ist in starker Salzsäure schwer löslich. In wässerigen Alkalien löst sich der Körper auch beim Kochen nicht. Schmilzt man dagegen mit Alkalien oder kocht man längere Zeit mit alkoholischem Kali, so wird er wasserlöslich und bleibt beim Fällen noch teilweise löslich in Natronlauge. Bei wiederholtem Fällen geht er jedoch rasch wieder in die alkaliunlösliche Form über. Er wurde wiederholt weiter verschmolzen, lieferte aber nie das Acetophenon, sondern nur geringe Mengen des Dimethyl-m-amidophenols.

In Eisessig wird der Körper von Permanganat nicht angegriffen, dagegen aufgeschwemmt in Natronlauge. Es wurden 5 g in ca 100 cc verdünnter Natronlauge verrührt und unter Kühlung und Rührung langsam Permanganatlösung zugetröpfelt, bis auch nach einiger Zeit die Farbe nicht mehr verschwand, und dann abfiltriert.

Aus dem Filtrat wurde durch Säuren ein Oel abgeschieden, das in Soda unter Kohlensäureentwicklung löslich, aber in Säuren unlöslich ist. Beim Braunstein blieb eine schwarze Schmiere zurück, die, mit Alkohol ausgezogen, wohl in Säuren, aber nicht in Alkalien löslich ist. Es wurde also nicht die gesuchte Amidosalicylsäure erhalten.

6. Weitere Versuche, das Amidocumarin abzubauen.

a. durch direkte Oxydation.

Das Amidocumarin wurde in alkalischer Lösung mit Permanganat und mit Brom, in saurer Lösung mit

Permanganat, Chromsäure, sowie mit verdünnter Salpetersäure behandelt. Es wurde anfangs langsam, dann rascher angegriffen, lieferte aber kein krystallisierendes Oxydationsprodukt. In alkalischer Lösung entwickelte sich immer, auch bei guter Kühlung, Methylamin.

b. Durch Reduktion.

Das Amidocumarin wurde in alkalischer Lösung in der Kälte und auf dem Wasserbad mit einem grossen Ueberschuss von Natriumamalgam behandelt, wurde aber nicht angegriffen. Ebenso konnte es auch durch Zinn und Salzsäure nicht reduziert werden.

c. Durch Erhitzen mit Salzsäure.

Beim Einschliessen mit konzentrierter und mit 10prozentiger Salzsäure bleibt das Amidocumarin bei 110° unverändert, bei höherer Temperatur wird es ganz zersetzt. Ein Gegenversuch mit β-Methylumbelliferon ergab, dass sich auch dieses beim Erhitzen mit 10prozentiger Salzsäure auf 150° zersetzt.

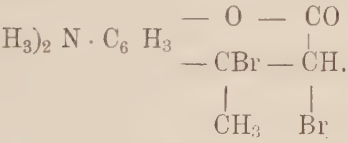
d. Durch Destillation mit Kalk.

Gleiche Teile Amidocumarin und Kalk werden innig gemischt und aus einer Retorte der Destillation unterworfen. Das Destillat wird mit Aether aufgenommen, mit Natronlauge durchgeschüttelt, die alkalische Lösung mit einem Ueberschuss von Salzsäure behandelt, filtriert und dann mit Soda versetzt. Es scheidet sich dabei ein Oel aus, das mit Eisenchlorid deutliche Dunkelfärbung zeigt. Es wurde mit Essigsäureanhydrid so lange gekocht, bis diese Reaktion verschwunden war,

und dann das Produkt durch Soda abgeschieden als ein Oel, das nicht krystallinisch erhalten werden konnte. Auch die Oxydation desselben mit Permanganat in Eisessig lieferte keinen krystallisierenden Körper.

7. Bromderivate.

a. Dimethylamido-β-methylcumarindibromid.



Vollständig getrocknetes Amidocumarin wird in viel Chloroform gelöst und unter Kühlung ein Molekül Brom in starker Verdünnung mit Chloroform zugegeben, wobei sich das Dibromid als amorphes graues Pulver quantitativ abscheidet. Nachdem es unter sorgfältigstem Wasserabschluss aus Eisessig umkrystallisiert und mit Aether gewaschen ist, bildet es weisse Kryställchen, die unter Zersetzung bei 210° schmelzen.

Die Brombestimmung ergab: 43,3 % Br.
Berechnet für $C_{12}H_{13}NO_2Br_2$: 44,1 % Br.

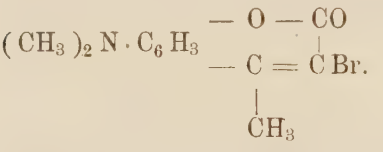
Das Dibromid ist unlöslich in absolutem Aether und Chloroform, schwer löslich in absolutem Alkohol, leichter in kochendem Eisessig.

Bringt man dieses Dibromid in Berührung mit Wasser oder feuchter Luft, wasserhaltigem Alkohol, oder Aether, so wird es sofort gelb unter Abscheidung von einem Molekül Bromwasserstoff, woraus auch der zu klein gefundene Bromgehalt zu erklären sein wird.

Zur quantitativen Bestimmung der abgespaltenen Bromwasserstoffsäure wurde ein Teil des aus der Chloroformlösung abgeschiedenen Dibromids ohne weitere Reinigung getrocknet, gewogen und in 96prozentigem Alkohol gelöst. Nach Zugabe von Wasser und einigem Stehen wurde abfiltriert und mit $^1/_{10}$ Normalalkali titriert.

Gefunden: 22,0 % freie H Br.
Berechnet: 22,3 % „ „

b. Dimethylamido-α-brom-β-methylcumarin.

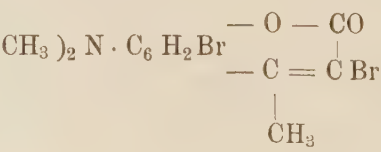


Krystallisiert man das Dibromid aus verdünntem Alkohol um, so erhält man ein Monobromid, das nach nochmaligem Umkrystallisieren vollständig rein ist in Form gelber Krystallnadeln mit dem Schmelzpunkt 169°.

Analyse:	% C	% H	% N	% Br.
Gefunden:	50,6	4,5	5,1	28,8.
Berechnet für $C_{12}H_{12}NO_2Br$:	51,1	4,3	5,0	28,4.

Das Monobromid ist leicht löslich in Mineralsäuren, Eisessig, Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Aether und Ligroïn. Die Lösungen in organischen Lösungsmitteln zeigen grünliche Fluoreszenz.

c. Zwei Dimethylamido-brom-α-brom-β-methylcumarine.



Versetzt man die Lösung des Monobromids in Chloroform mit einem Molekül Brom, so entstehen zwei verschiedene Dibromderivate.

Das eine scheidet sich als öliger Körper aus, der dreimal aus Alkohol umkrystallisiert den Schmelzpunkt 126° zeigt.

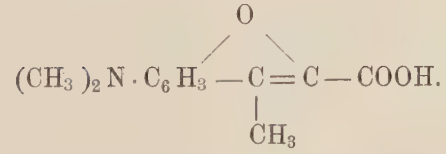
Die Brombestimmung ergab: 44,7 % Br.
Berechnet für $C_{12}H_{11}NO_2Br_2$: 44,3 % Br.

In der Chloroformlösung ist, besonders wenn man in grösserer Verdünnung arbeitete, noch ein weiterer Körper, der durch Aether gefällt werden kann. Nach wiederholtem Lösen in Chloroform und Fällen durch Aether und zuletzt Umkrystallisieren aus Alkohol zeigt er den Schmelzpunkt 184°.

Die Brombestimmung ergab: 43,9 % Br.
Berechnet für $C_{12}H_{11}NO_2Br_2$: 44,3 % Br.

Beide Verbindungen unterscheiden sich wohl durch die relative Stellung des im Benzolkern befindlichen Bromatoms.

8. Dimethylamido-β-methylcumarilsäure.



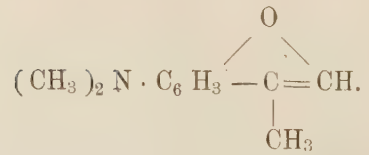
Das erwähnte Monobromid oder einfacher das Additionsdibromid, so wie es sich aus der Chloroformlösung abscheidet, werden in einem Ueberschuss von zehnprozentigem, kochendem, äthylalkoholischem Kali eingetragen. Der Alkohol wird dann zum grössten Teil abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und die Cumarilsäure unter Kühlung mit Essigsäure gefällt als

grünlich-weisse Masse. Zur Reinigung löst man sie in möglichst wenig verdünnter Natronlauge und fällt nach dem Filtrieren das Salz durch ganz konzentrierte Natronlauge. Das Salz wird nach dem Abpressen und Lösen in Wasser unter Kühlung mit Essigsäure zersetzt und die Säure aus Benzol umkrystallisiert, wobei man sie in Form grauer benzolhaltiger Nadeln erhält, die das Krystallbenzol erst bei längerem Erwärmen auf dem Wasserbad, am besten bei gleichzeitiger Anwendung eines Vakuums, abgeben. Sie schmelzen bei 165° unter Zersetzung.

Analyse:	% C	% H	% N.
Gefunden:	65,5	6,2	6,4.
Berechnet für $C_{12} H_{13} NO_3$:	65,8	5,9	6,4.

Die Cumarilsäure giebt eine blaugrüne Eisenreaktion, ist löslich in Eisessig, Alkohol, Aether, Chloroform, schwer löslich in kaltem Benzol und unlöslich in Ligroïn. Sie ist löslich in Alkalien und Mineralsäuren, unlöslich in Wasser und Essigsäure. Verdünnte alkalische Lösungen fluoreszieren blau. In alkalischer Lösung wird die Säure von Natriumamalgam nicht reduziert.

9. Dimethylamido-β-methylcumaron.



Die nicht weiter gereinigte, aber gut getrocknete Amidocumarilsäure wird zweimal aus nicht zu kleinen Fraktionskölbchen destilliert und das Destillat aus ver-

dünntem Holzgeist umkrystallisiert, wobei man das Amidocumarin als weisse Krystallmasse vom Schmelzpunkt 58° erhält.

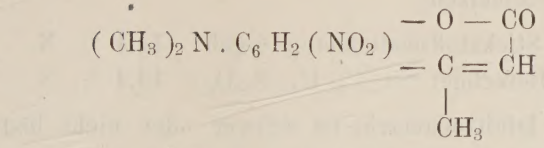
Analyse:	% C	% H	% N
Gefunden:	75,6	7,9	7,9
Berechnet für $C_{11} H_{13} NO$:	75,4	7,4	8,0.

Das Amidocumarin riecht deutlich cumarinartig. Es ist löslich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln und in Mineralsäuren, unlöslich in Wasser und Essigsäure.

Von Natrium in alkoholischer Lösung wird es nicht verändert.

10. Nitrocumarine.

a. Dimethylamido-mononitro-β-methylcumarin.

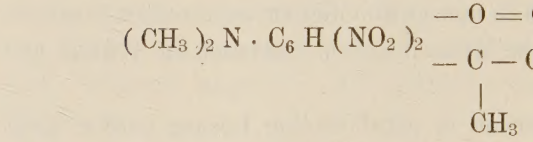


Man löst 5 g Amidocumarin in 50 cc Eisessig und versetzt bei gewöhnlicher Temperatur mit genau einem Molekül rauchender Salpetersäure. Am andern Tag filtriert man etwa abgeschiedene Krystalle von Dinitrocumarin ab und fällt im Filtrat das Mononitrocumarin durch Wasserzusatz. Dreimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert bildet der Körper schlecht ausgebildete gelbe Krystalle vom Schmelzpunkt 159°.

Die Stickstoffbestimmung ergab:	11,3 % N.
Berechnet für $C_{12} H_{12} N_2 O_4$:	11,3 % N.

Der Körper ist leicht löslich in Eisessig, Alkohol Aether und Benzol, unlöslich in Ligroin, sowie in Säuren und kalten Alkalien. Beim Kochen mit Alkalien geht er in Lösung. Die Lösungen färben alle stark gelb.

b. Dimetylamido-dinitro-β-methylcumarin.



5 g Amidocumarin werden in 50 cc Eisessig gelöst und etwas mehr, als zwei Moleküle rauchende Salpetersäure zugesetzt. Nach einigen Stunden ist die Lösung erstarrt durch ausgeschiedenes Dinitrocumarin, gelbe schön seidenglänzende Krystallnadeln, die zweimal aus Eisessig umkrystallisiert und mit Alkohol gewaschen sich bei 230° bräunen und bei 255—260° unter Zersetzung schmelzen.

Die Stickstoffbestimmung ergab: 14,4 % N.
Berechnet für $C_{12} H_{11} N_3 O_6$: 14,4 % N.

Das Dinitrocumarin ist schwer oder nicht löslich in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln, auch in kochendem Eisessig nur in mässiger Menge.